# 水通道蛋白分子成像研究

林艳红,孙夕林,程雁,吴泳仪,申宝忠

【摘要】 水孔通道蛋白(aquaporin, AQPs)又称水通道蛋白,是细胞膜上对水具有高度选择通透性的跨膜转运蛋白, 广泛分布于全身各个组织器官,对维持机体的渗透压平衡和内稳态具有十分重要的意义。同时,水通道蛋白的表达水平 和分布情况与肿瘤、心血管疾病及神经系统退行性疾病等病变的发生发展密切相关,是疾病进程中的关键分子靶点。因 此,实时、动态、快速准确的检测出 AQPs 的表达水平及分布状态,对疾病的诊断、治疗及疗效监测具有重要意义。分子影 像学可在体、实时动态监测体内关键分子靶点的代谢变化,是近年来生物医学研究的热点。本文主要对目前 AQPs 分子 成像相关研究进展进行回顾和分析,同时对 AQPs 分子成像技术的不断优化进行展望,以期有利于推动 AQPs 分子成像 的发展。

【关键词】 水通道蛋白;分子显像;磁共振成像

【中图分类号】R341; R445.2 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2015)06-0622-04

DOI:10.13609/j. cnki. 1000-0313. 2015. 06. 003

水孔通道蛋白(aquaporin, AQPs)又称水通道蛋白, 是一组 高度保守的跨膜转运蛋白,以四聚体的形式富集于细胞膜,对 水具有高度选择通透性。水通道蛋白由 Peter Agre 在 1993 年 首先发现,其功能的发现彻底改变了传统的关于水分子在细胞 膜上自由扩散的理念[1.2]。目前,哺乳动物体内至少发现13种 高度同源的水通道蛋白亚型(AQP0-AQP12),其中,水甘油通 道蛋白(AQP3,7,9,10)除可以转运水分子外也可转运某些小 的中性溶质分子如甘油、尿素等。研究证实水通道蛋白广泛分 干全身各组织器官,介导着不同类型细胞膜上水和小分子物质 的跨膜转运,对维持体内渗透压及内稳态的平衡具有十分重要 的生理意义。近年来,随着对 AQPs 研究的不断深入,在某些 病理情况下,如心血管系统疾病、神经系统退行性疾病、肿瘤的 血管生成和细胞迁移等, AQPs 分布和表达也发生了改变<sup>[3]</sup>。 因此,水通道蛋白已经成为许多疾病重要的治疗靶点,对其功 能的调控具有十分重要的治疗意义。目前,亟需研发一种在 体、实时、定量的 AQPs 检测方法,快速准确的检测出活体组织 细胞中 AQPs 的表达及分布。分子成像可在活体状态下实现 细胞和分子水平生物学过程的可视化,并可进行定性和定量分 析,将复杂的生物过程转换成直观图像,实现关键分子靶点的 在体、实时动态成像,有助于推动 AQPs 基础研究向临床应用 的转化。

#### 分子影像学在 AQPs 检测中的应用

近年来,随着分子生物学和分子医学的发展,疾病的研究

进入到分子时代,分子影像学应运而生。分子影像学是指在活体状态下,在细胞和分子水平上应用影像学方法对人或动物体内的生物学过程进行成像,进而开展定性和定量研究的一门学科,具有无创、活体、实时动态、高特异性、高灵敏度等优点<sup>[4]</sup>。研究表明分子影像已成功实现 EGFR、VEGFR、HIF-1α、OSP-1等肿瘤关键分子靶点的在体、实时动态可视化及精确定量分析<sup>[5-8]</sup>。目前,主要分子成像方法包括 MRI 分子成像、光学分子成像、超声分子成像以及核医学等成像方法。其中,MRI、PET 成像技术对于 AQPs 成像具有广阔的发展潜力。

1. MRI-DWI 在 AQPs 分子成像中应用

扩散加权成像(diffusion-weighted imaging,DWI)通过检测 人体组织中水分子扩散运动受限的方向和程度,间接反映组织 微观结构的变化,是从细胞及分子水平研究疾病病理生理状态 的一种技术,已广泛应用于临床。

传统 DWI 成像原理:布朗运动即组织中水分子的不规则随机运动,是 DWI 的成像基础。纯水中的水分子扩散运动充分自由,而在活体组织中,生物膜及液体中的大分子将限制水分子的自由运动,当水分子所处组织结构和分子环境不同时,水分子扩散程度及信号衰减也不同,DWI 则通过检测组织内水分子的扩散状态来反映组织结构的特点以及发现病变<sup>[9]</sup>。

一般来说,DWI 对组织及细胞内水分子扩散运动的敏感 程度用 b 值表示,b 值为扩散敏感度,其反映施加的梯度脉冲强 度和持续时间,b 值越高,对水分子扩散运动越敏感,组织信号 衰减越明显。常规的扩散加权成像假设人体组织是单一均匀 物质,水分子随机运动造成的组织扩散加权信号的衰减程度随 着 b 值的增加呈单指数衰减。然而,活体组织中水分子的扩散 运动既有细胞内、外和跨细胞运动,同时也存微循环(灌注),在 毛细血管中,水分子除了做布朗运动外,还随着血液流动,其内 的水分子运动与毛细血管网的结构及血流速度密切相关。因 此,在实际情况下单指数模型的假设无法反映真实的组织成分 和结构变化。随着生物组织扩散研究的不断优化,Le Bihan 等<sup>[10]</sup>在 1986 年首次提出了基于 IVIM 双指数模型。该模型同 时考虑到体素内存在的分子扩散和血液微循环,认为组织扩散

作者单位:150028 哈尔滨,哈尔滨医科大学附属第四医院医学影像中心(林艳红、程雁、吴泳仪、孙夕林、申宝忠);哈尔滨医科大学分子影像研究中心(林艳红、程雁、吴泳仪、孙夕林、申宝忠)

作者简介:林艳红(1988一),女,河北唐山人,硕士,主要从事肿瘤分子成像工作。

基金项目:国家重点基础研究发展计划(2015CB931800);国家自然 科学基金项目(81130028;31210103913;81471724;81101088);黑龙江省 科技 攻 关 重 大 项 目 (GA12C302);中 国 博 士 后 科 学 基金 项 目 (2012M510095;2013T60388);黑龙江省博士后基金(LBH - Z12199; LBH - TZ0414);黑龙江省自然科学基金委留学归国科学基金 (LC2013C26);黑龙江省级领军人才梯队后备带头人资助资金;哈尔滨 市科技创新人才研究专项资金(2014RFQGJ011);哈尔滨医科大学伍连 德青年科学基金(WLD - QN1119);哈尔滨医科大学附属第四医院杰出 青年基金;黑龙江省高校分子影像重点实验室基金

由两部分组成,即快速扩散质子池(细胞外扩散、血管内水分 子、灌注)和慢速扩散质子池(细胞内扩散、血管外水分子),通 过采集多个 b 值将水分子扩散与血液灌注分离,相对单指数模 型而言可更好地反映生物组织 DWI 信息。

AQPs 的发现——传统水单纯扩散理念的更新:传统的扩 散加权成像无论是单指数模型还是双指数模型,均认为水分子 的跨膜转运是通过自由扩散进行的。直至 1993 年, Agre 发现 水通道蛋白,提出水分子的跨膜转运除了自由扩散外,还可以 通过水通道蛋白进行。而且进一步研究也验证了 AQP 的存在 并明确了水分子在组织间自由扩散速度为(1~2)×  $10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s,在 AQP 跨膜主动转运过程中扩散速度为 0.45×  $10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s。由此可见,水分子在细胞膜上通过 AQPs 的转运 速度明显低于其细胞间隙自由扩散速度。因此,鉴于水分子跨 膜转运的实际运动情况,要利用影像技术获得经 AQPs 转运水 分子的扩散信息,更为可靠的方法是在双指数模型的基础上, 引入更多、更高 b 值来提高对细胞膜上由 AQPs 转运导致扩散 运动极度受限水分子的检测能力。eDWI 分子成像即多 b 值多 维度分析的增强版扩散成像(enhance DWI,eDWI),在扩散加 权成像过程中通过采用连续、多个不同梯度的 b 值(包括低 b 值 b < 200s/mm<sup>2</sup>、中 b 值 300~1700s/mm<sup>2</sup> 及高 b 值 b > 1700s/mm<sup>2</sup>),获得反映水分子在组织细胞中不同扩散运动的分 子谱。更为有趣的是水分子转运速率单位(mm<sup>2</sup>/s)与b值单位 (s/mm<sup>2</sup>)呈倒数关系,将水分子经由 AQPs 转运的速度值 0.45 ×10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s 取倒数后(约为 2222),恰好符合 eDWI 高 b 值范 围(>1700)。因此,近年来研究认为 b 值越高,eDWI 成像检测 的对象越接近 AQPs 内转运的水分子, 而高 b 值条件下的 eD-WI 就能够利用这一原理特异性的对细胞膜上的 AQPs 的表达 情况进行定量评价[11,12]。

AQPs的 eDWI 分子成像:李佳慧等<sup>[13]</sup>采用 18个(0~4500)b值,选择水、对比剂、全血、血浆和红细胞等不同组织,并用乙酰唑胺作为红细胞膜水通道蛋白抑制剂进行 DWI 多b值分子成像。实验结果表明,低b值(0~200)时能够区分不同组织,具有较高的组织特异性;高b值(>1700)时纯水和血浆信号基本可以忽略,获得的水分子扩散的信息主要来自于经水通道蛋白的转运,从而获得 AQPs 在细胞膜表达及分布信息。在此基础之上,李秋菊等<sup>[14]</sup>进行大鼠肝脏纤维化模型中 AQPs 的DWI 多b值分子成像,研究表明与传统 DWI 相比,高b值可以检测早期肝脏纤维化中的变化。肝脏纤维化早期 AQP1 呈明显高表达,加入抑制剂乙酰唑胺后,高b值下 AQP1 的表达与表观扩散系数呈明显的相关性,为肝脏纤维化诊断及分期提供了新的途径。

## 2. PET 在 AQPs 分子成像中的应用

正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET),可在分子水平上洞察人体功能代谢、基因及蛋白表达状态,并进行定量,是目前分子影像最主要的成像方法之一<sup>[15]</sup>。 PET 分子成像的关键是能够特异性识别分子靶点的靶向分子 成像探针的构建,分子成像探针的设计通常是通过修饰和标记 靶点的特异性配体、抑制剂、拮抗剂、激动剂、底物以及酶类。

放射性核素标记 AQPs 特异性结合配体的分子成像:关于 水通道蛋白,分子成像探针的设计构建之一就是用放射性核素 标记的水分子以及甘油(水甘油通道蛋白),然而,由于水对于 AQPs 亚型并没有特异性,使其较难广泛应用于 PET 研究。目前,研究表明通过放射性核素标记甘油可以用来构建水甘油通 道的分子成像探针。Yuriko Saito 等<sup>[16]</sup>用<sup>14</sup>C-甘油作为分子成 像探针并分别在 agAQPs 不同表达水平的肿瘤细胞及相应鼠 移植瘤模型中进行该探针的放射性分布研究。细胞水平研究 表明 agAQPs 的表达水平与<sup>14</sup>C-甘油的摄取呈正相关,与 agAQPs 低表达的肿瘤细胞相比,agAQPs 过表达肿瘤细胞对 甘油的摄取量明显增加,加入特异性抑制剂后,甘油的摄取以 剂量依赖的方式降低;与离体实验结果相反,荷瘤鼠的在体研 究结果表明不同 agAQPs 表达水平的肿瘤中<sup>14</sup>C-甘油的摄取并 没有显著不同,但值得注意的是 agAQPs 高表达肿瘤中放射性 活性与血浆相似,均以时间依赖的方式进行衰减,而 agAQPs 低表达肿瘤的放射性则保持恒定。研究表明<sup>14</sup>C-甘油构建的分 子成像探针可以用来评估 agAQPs 的表达水平,对于特异性靶 向 agAQPs 的分子成像有潜在应用价值。

放射性核素标记 AQPs 特异性抑制剂的分子成像:另外一种 AQPs 分子探针的设计方案为利用放射性核素标记其小分子特异性抑制剂。Yukihiro等<sup>[17]</sup>利用放射性核素<sup>11</sup> C标记 AQP4 的特异性抑制剂 TGN-020,合成了靶向 AQP4 的分子成像探针<sup>[11</sup> C] TGN-020,利用该探针分别对 AQP4 野生型和 AQP4 空白鼠进行 PET 成像,实验结果显示与空白组小鼠相比,野生型小鼠对该探针呈明显的整体的高摄取,与以前报道的 AQP4 在肌肉和骨骼肌中选择性分布相一致;另外,两组老鼠的心脏对<sup>[11</sup> C] TGN-020 均呈明显高摄取,这可能是由于<sup>[11</sup> C] TGN-020 对 AQP1 也有一定的亲和力,文献报道 AQP1 与 AQP4 有大约 60%的同源性(图 1)。同时,该研究小组对<sup>[11</sup> C] TGN-020 在脑组织中的摄取情况进行了离体验证,将小鼠杀死后取脑组织再次进行 PET 成像,WT 组小鼠的脑组织对<sup>[11</sup> C] TGN-020 有明显的高摄取,KO 组小鼠的脑组织呈较低摄取 (图 2)。

随后,该研究小组首次进行了[<sup>11</sup>C]TGN-020 在健康人体的 PET 成像研究<sup>[18]</sup>,图像后处理后得到显示颅内放射性配体分布的图像,图像显示在软脑膜及血管周围的星形胶质终足细胞以及脉络丛部位有明显的[<sup>11</sup>C]TGN-020 浓聚,这与已经报道的 AQP4 在颅内的分布一致(图 3)。

以上研究结果表明,[<sup>11</sup>C]TGN-020可以特异性的与 AQP4 靶向结合,是放射性标记 AQPs 特异性抑制剂的首次应用,为 AQPs 的在体分子成像研究奠定了基础。虽然 TGN-020 对 AQP1一定的亲和力,但考虑到 AQP4 在脑部的分布特异性, 其仍可以作为 AQP4 PET 成像的特异性探针,提供 AQP4 表达 及分布的定量数据,并对某些与 AQP4 相关疾病的严重程度进 行分析。

### AQPs 分子成像面临的挑战与展望

在 AQPs 离体研究的基础上,利用分子影像技术可在体揭 示 AQPs 在疾病发生过程中的表达与分布变化并进行定量分 析,同时,由于 AQPs 特殊的结构与功能作用方式,使 AQPs 的 分子成像希望与挑战并存。

## 1. eDWI开启 AQPs 分子成像全新途径及面临的挑战

研究表明 eDWI 多 b 值扩散加权成像可以在体、实时、动态的进行AQPs分子成像,有利于推动AQPs基础研究向临床应



图 1 [<sup>11</sup>C]TGN-020 鼠在体 PET 成像。a) AQP4 WT 鼠; b) AQP4 KO 鼠<sup>[17]</sup>。 图 2 [<sup>11</sup>C]TGN-020 离体鼠脑组织的 PET 成像。a) WT 鼠; b) KO 鼠<sup>[17]</sup>。 图 3 [<sup>11</sup>C]TGN-020 健康人脑组织在体 PET 成像<sup>[18]</sup>。

用的转化,开启了 AQPs 分子成像的全新途径,具有广阔的发展前景。但目前关于 AQPs eDWI 分子成像研究仍相对较少, 且多处于离体水平,需要进一步开展更多的在体及相关临床应 用研究;同时,要实现 AQPs 的精确定量仍存在一些挑战,如随 着 b值的增高,DWI 图像信噪比降低、易发生变形和失真,同 时,由于连续多 b值扫描,获得图像数据量大,数据后处理复杂 等<sup>[12]</sup>。针对以上挑战,可从以下几个方面提高 MR 设备性能及 扫描技术,如增加磁场的均匀性、空间线性和保真度,配置更高 密度的靶线圈及增大扫描视野等,此外,高性能的专用图像后 处理系统及质量控制软件也是实现 AQPs 精确定量分析的重 要基础工具。

2. 靶向分子成像探针的构建是实现 AQPs 分子成像的关键

AQPs 特异性抑制剂的研发是构建高亲和性、高靶向性分 子成像探针的重要前提,由于小分子特异性抑制剂筛选方法的 不足以及 AQPs 亚型之间的高度同源性, AQPs 特异性抑制剂 仍处于研究阶段。目前, AQPs 的抑制剂主要包括离子类抑制 剂、小分子有机化合物类抑制剂以及多肽类抑制剂。离子类抑 制剂<sup>[19-21]</sup>,如 Hg+、Ag+、Au3+等金属离子以及四乙胺等非 金属离子,可与胞外段特定的结构域相互作用,形成空间位阻, 封闭水孔通道。但该类抑制剂的亚型特异性较小且具有一定 的毒性,一定程度上限制其临床应用。近年来,乙酰唑胺、布美 他尼及其衍生物(AqB013)、TGN-020(2-甲酰氨基-1,3,4-噻二 唑)等小分子类抑制剂的研究越来越受到研究者的重视,是目 前研究较为广泛的一类 AQPs 抑制剂。研究表明乙酰唑 胺[22.23] 是最早提出来的 AQPs 抑制剂,尽管对其抑制作用仍存 在争议,但目前研究学者认为其主要抑制 AQP1 的活性,且已 有研究进行了 11C 标记甲基乙酰唑胺的初步合成。TGN-020<sup>[17,18,24]</sup>在体外和体内试验中均可以明显抑制 AQP4 的转运 活性,并成功进行了放射性标记其类似物的 PET 成像。布美他 尼及其衍生物(AqB013)等<sup>[25]</sup>祥利尿剂具有 AQP1 和 AQP4 抑 制活性,其中,AqB013 对 AQPs 的抑制作用更加明显,有望成 为 AQPs 选择性抑制剂化学合成基础。多肽类抑制剂被认为 是特异性最高的一类抑制剂<sup>[26.27]</sup>。研究发现单克隆抗体 aquaporumab 可以与 AQP4-IgG 自身抗体竞争特异性结合 AQP4, 抑制 AQP4 介导的水分子转运。随着 AQPs 抑制剂作用机制 及 AQPs 分子结构研究的不断深入,以高亲和性、高靶向性抑 制剂为前体构建的分子成像探针有望实现 AQPs 的分子成像。

3. 多模态成像体系引领 AQPs 分子成像未来发展趋势

近年来,随着分子影像技术的迅速发展,研究者们尝试将 PET 与常规的影像学技术相结合,如 PET/CT、PET/MR,逐步 形成了多模态成像体系,一次成像可同时得到感兴趣区生理功 能信息及解剖结构信息是分子影像学近年来最大的进步,同时 也代表了分子影像学的发展方向。目前,PET/CT 已广泛应用 于临床,并取得较大的临床效果;与此同时,PET/MR 也逐步完 成向临床应用转化<sup>[28]</sup>。与 PET/CT 相比, PET/MR 避免了 CT 带来的放射性损伤,并提高了软组织分辨率。值得注意的是, PET/MR 可实现 PET 提供的定量信息与 MR 特有的功能性磁 共振成像(fMRI)序列,如 eDWI、DCE 和 MRS 等特定功能序列 同步采集,即一次扫描可同时获得反应组织代谢的 PET 信息 和反应组织解剖结构与功能的 MR 信息,保证了感兴趣区时间 和空间位移上的一致性,将两种信息同步融合后分析,可进行 精确定量,实现了真正意义上的优势互补。研究表明利用 PET/MR 同步采集特性,可进行一定脑功能的实时监测研 究<sup>[29]</sup>。针对 AQPs 水分子转运功能的实时性与动态性,通过 PET/MR 可实现其在体、实时动态、精确定量成像,在多角度、 多维度及多层次精细反映 AQPs 分布及表达状态,实现了 APQs 真正意义上的结构、功能与分子一体化成像,为 AQPs 的

分子成像开辟了一条全新的途径,同时,多模态分子成像体系 也是未来 AQPs 分子影像研究的发展趋势。

综上所述,AQPs 是许多疾病发生发展进程中的关键分子 靶点,分子影像学是多学科交叉领域。随着 AQPs 特异性抑制 剂以及影像设备的不断发展,分子成像技术可实现对 AQPs 表 达水平及分布状态在体、实时、动态成像,为临床筛选分子靶向 治疗优势人群、疗效检测提供可靠依据,使 AQPs 分子成像的 临床转化成为可能。

## 参考文献:

- [1] Agre P,Sasaki S,Chrispeels MJ, et al. Aquaporins a family of water channel proteins [J]. Am J Physiol-Renal Physiol, 1993, 3 (265):F461.
- [2] Connolly DL, Shanahan CM, Weissberg PL. The aquaporins. A family of water channel proteins[J]. Int J Biochem Cell Biol, 1998, 30(2):169-172.
- [3] Alan S. Verkman, Marc O. Anderson, Marios C. Papadopoulos, et al. Aquaporins: important but elusive drug targets [J]. Nat Rev Drug Discov, 2014, 13(4):259-277.
- [4] 申宝忠. 走近分子影像学:发展的回顾与展望[J]. 中华放射学杂 志,2013,47(增刊):43-44.
- [5] Yan Y,Xiao ZY,Song Y, et al. Tc-HYNIC-MPG: A novel SPECT probe for targeting mutated EGFR[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2014,24(7):1647-1652.
- [6] Li W, Niu G, Lang L, et al. PET imaging of EGF receptors using [<sup>18</sup>F] FBEM-EGF in a head and neck squamous cell carcinoma model[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 39(2): 300-308.
- [7] Liu Y, Zhou Y, Zhang XS, et al. Expression of VEGF and MMP-9 and MRI imaging changes in cerebral glioma[J]. Oncology Letters, 2011, 2(6):1171-1175.
- [8] Sun X, Niu G, Yan Y, et al. Phage display-derived peptides for osteosarcoma imaging [J]. Clin Cancer Res, 2010, 16 (16): 4268-4277.
- [9] Szafer A,Zhong J,Gore JC, et al. Theoretical model for water diffusion in tissues[J]. Magn Reson Med,1995,33(5):697-712.
- [10] Le Bihan D, Breton E, Lallenmand D, et al. MR imaging of intravoxel incoherent motiong: application to diffusion inneurologic disorder[J]. Radiology, 1986, 161(2): 401-407.
- [11] 郭启勇,辛军,张新,等. MRI水扩散加权成像分子机理研究进展 [J]. 中国临床医学影像杂志,2013,24(7):496-500.
- [12] 赵周社,肖智魁,张泉,等.水通道蛋白磁共振分子成像机制和应 用进展[J]. 医学影像,2013,10(11):42-45.
- [13] 李佳慧,李秋菊,于兵,等. DWI-MRI多b值水通道蛋白分子成像 机理和方法学研究[J].中国临床医学影像杂志,2014,25(3): 186-189.
- [14] 李秋菊,李佳慧,赵周社,等. DWI多b值水通道蛋白分子成像在 肝脏纤维化早期诊断的价值[J].中国临床医学影像杂志,2014, 25(10):719-723.

- [15] Blodgett TM, Meltzer CC, Townsend DW. PET/CT: form and function[J]. Radiology, 2007, 242(2): 360-385.
- [16] Yuriko Saito, Takako Furukawa, Takayuki Obata, et al. Molecular imaging of aquqlycero-aquaporins: its potential for cancer characterization[J]. Bio Pharm Bull, 2013, 36(8):1292-1298.
- [17] Nakamura Y, Suzuki Y, Tsujita M, et al. Development of a novel ligand, [<sup>11</sup>C] TGN-020, for Aquaporin4 positron emission tomography imaging [J]. ACS Chem Neurosci, 2011, 2(10): 568-571.
- [18] Suzuki Y, Nakamura Y, Yamada K, et al. Aquaporin-4 positron emission tomography imaging of the human brain: first report[J]. J Neuroimaging, 2013, 23(2): 219-223.
- [19] Zhang R, van Hoek AN, Biwersi J & Verkman, et al. A point mutation at cysteine 189 blocks the water permeability of rat kidney water channel CHIP28k[J]. Biochemistry, 1993, 32(12): 2938-2941.
- [20] Ana Paula Martins, Antonella Ciancetta, Andreia de Almeida, et al. Aquaporin inhibition by gold(III) compounds: new insights
  [J]. Chem Med Chem, 2013, 8(7):1086-1092.
- [21] Brooks HL, Regan JW, Yool AJ, et al. Inhibition of Aquaporin-1 water permeability by tetraethylammonium: involvement of the loop E pore region[J]. Mol Pharmacol, 2000, 57 (5):1021-1026.
- [22] Kong Bin, Zhao Shi-Peng. Acetazolamide inhibits Aquaporin-1 expression and colon cancer xenograft tumor growth[J]. Hepatogastroenterology, 2011, 58(110-111):1502-1506.
- [23] 曹礼,杜名,张新,等.[<sup>11</sup>C]标记水通道蛋白抑制显像剂全自动合成方法[J].中国临床医学影像杂志,2014,25(5):344-346.
- [24] Hironaka Igarashi, Vincent J. Huber, Mika Tsujita, et al. Pretreatment with a novel aquaporin 4 inhibitor, TGN-020, significantly reduces ischemic cerebral edema[J]. Neurol Sci, 2011, 32 (1):113-116.
- [25] Migliati E, Meurice N, DuBois P, et al. Inhibition of Aquaporin-1 and Aquaporin-4 water permeability by a derivative of the loop diuretic bumetanide acting at an internal pore-occluding binding site[J]. Mol Pharmacol, 2009, 76(1):105-112.
- [26] Tradtrantip L,Zhang H,Saadoun S,et al. Anti-Aquaporin-4 monoclonal antibody blocker therapy for neuromyelitis optica[J]. Ann Neurol,2012,71(3):314-322.
- [27] Tradtrantip L, Zhang H, Anderson MO, et al. Small-molecule inhibitors of NMO-IgG binding to aquaporin-4 reduce astrocyte cytotoxicity in neuromyelitis optica[J]. FASEB J, 2012, 26(5): 2197-2208.
- [28] Sauter AW, Wehrl HF, Kolb A, et al. Combined PET/MRI; one step further in multimodality imaging [J]. Trends Mol Med, 2010,16(11):508-515.
- [29] Schlemmer HP,Pichler BJ,Schmand M,et al. Simultaneous MR/ PET imaging of the human brain:feasibility study[J]. Radiology, 2008,248(3):1028-1035.

(收稿日期:2015-05-02)